

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 19, núm. 4 • juliol - setembre 2021



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Efectes adversos oculars causats per fàrmacs d'administració oral

Efectes adversos oculars causats per fàrmacs d'administració oral ■

L'abundant vascularització i la massa relativament petita de l'ull el fa susceptible a l'aparició d'efectes adversos oculars associats a l'ús d'alguns fàrmacs. Diverses parts de l'ull es poden veure afectades i experimentar símptomes característics de trastorns oculars específics.^{1,2} Quan un pacient presenta un símptoma ocular de causa inexplicable, cal fer una anamnesi farmacològica acurada. En un número anterior es van revisar els trastorns de la refracció i de l'acomodació provocats per fàrmacs (vegeu [Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2017](#)). En aquest Butlletí es descriuen alguns efectes adversos oculars relacionats amb medicaments habituals administrats per via oral (taula 1).³ Alguns fàrmacs administrats per altres vies també poden ser causa de trastorns oculars, per exemple, els taxans (paclitaxel) o el latanoprost poden causar edema macular, els interferons s'han relacionat amb retinopatia per dany vascular, o els inhibidors de punts de control immunològic (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab) són causa de trastorns oculars de causa immunològica. Això no obstant, aquests no són objecte d'aquest Butlletí.

La toxicitat ocular induïda per fàrmacs orals pot afectar diferents estructures de l'ull i manifestar-se amb símptomes característics de malalties oculars, fenomen que comentem a continuació.

■ Alteració de la cambra anterior i la còrnia

Una inflamació ocular (uveïtis, episcleritis) o l'afectació de la còrnia es poden manifestar amb símptomes com fotofòbia, dolor ocular i visió borrosa.

Els fàrmacs **anticolinèrgics** produeixen relaxació del múscul ciliar i poden causar visió borrosa temporal. En suprimir l'activitat parasimpàtica, afavoreixen l'aparició de símptomes de sequedat ocular. També poden causar glaucoma d'angle tancat, sobretot en pacients amb angles de drenatge estrets, per la mièdriasi i la cicloplegia. En pacients intervinguts de cataracta, el tancament de l'angle és molt improbable, ja que l'eliminació del cristal·lí aprofundeix la cambra anterior. Nombrosos fàrmacs tenen efectes anticolinèrgics (vegeu [Butlletí d'Informació Terapèutica 2018](#)), entre els quals s'inclouen antihistamínics H₁ (difenhidramina), antidepressius (amitriptilina), anti-espasmòdics urinaris (oxibutinina) o gastrointestinals (atropina, escopolamina), antipsicòtics (clorpromazina), broncodilatadors (ipratropi, tiotropi, aclidini, umeclidini, glicopirroni).

Els **bifosfonats** poden causar inflamació i donar lloc a conjuntivitis, episcleritis, escleritis, queratitis i uveïtis, tot i que es produeix en menys de l'1% dels tractats. El mecanisme d'aquesta reacció inflamatòria ocular no és del tot conegut, però s'hi han implicat citocines proinflamatòries en cas d'uveïtis induïda per bifosfonats que contenen nitrogen, mentre que la inflamació associada a bifosfonats que no contenen nitrogen i halògens es creu que és idiosincràtica.⁴ L'afectació pot

Taula 1. Efectes adversos oculars d'alguns fàrmacs d'administració oral.

Fàrmac	Efecte advers ocular	Recomanació
Al·lopurinol	Cataracta.	Cal consultar l'oftalmòleg en cas de símptomes.
Amiodarona	Microdipòsits corneals. Neuropatia òptica (rara).	La majoria són asimptomàtics i no requereixen intervenció però, en alguns casos, poden causar símptomes i cal consultar l'oftalmòleg.
Anticolinèrgics	Sequedat ocular. Visió borrosa (midríasi). Trastorns de l'acomodació (presbícia funcional). Glaucoma.	S'ha de considerar el risc de glaucoma en prescriure'ls i, en cas de sospita, cal derivar el pacient a l'oftalmòleg. També cal consultar l'oftalmòleg si, després de suspendre l'anticolinèrgic, persisteixen els símptomes oculars o si s'ha de continuar el tractament.
Bifosfonats	Inflamació ocular (conjuntivitis, episcleritis, escleritis, queratitis o uveïtis).	Els signes oculars solen disminuir en suspendre l'ús del bifosfonat, però poden requerir corticoides tòpics o orals. Els símptomes poden reaparèixer en reintroduir el bifosfonat.
Blocadors dels receptors adrenèrgics alfa-1	Síndrome de l'iris flàccid intraoperatori*	Cal informar el cirurgià oftalmòleg sobre l'ús passat o actual dels fàrmacs en cas de cirurgia de cataracta, per tal que prengui precaucions durant la cirurgia.
Cloroquina i hidroxicloroquina	Dipòsits corneals (opacificació). Retinopatia (maculopatia o retinopatia perifèrica).	Cal fer un seguiment oftalmològic periòdic i suspendre el tractament en cas de retinopatia.
Corticoides	Augment de la pressió intraocular i glaucoma. Acceleració de la progressió de cataracta.	Cal vigilància periòdica de la pressió intraocular. S'acostuma a normalitzar en suspendre el tractament. Se sol controlar amb col·liris.
Digoxina	Visió groguenca, escotoma centellejant i visió borrosa per toxicitat sobre els fotoreceptors.	Els símptomes solen revertir quan se suspèn la digoxina.
Etambutol Linezolid	Neuropatia òptica.	Cal una avaluació oftalmològica abans d'iniciar el tractament i després de forma periòdica.
Fenotiazines	Canvis de l'epiteli corneal i edema corneal.	En cas de símptomes, cal suspendre el tractament i consultar l'oftalmòleg.
Fingolimod	Edema macular.	Cal un seguiment oftalmològic periòdic. En cas d'edema macular, s'ha de suspendre el tractament.
Glitazones Pioglitazona	Edema macular.	Cal considerar un fàrmac alternatiu en cas de retinopatia diabètica i consultar l'oftalmòleg en cas de símptomes.
Inhibidors de les cinases BRAF Dabrafenib, Encorafenib, Vemurafenib	Inflamació ocular (uveïtis).	Es recomana vigilància oftalmològica durant el tractament.
Inhibidors de MEK Crizotinib	Retinopatia. Diplopia, fotofòbia, fotòpsia, visió borrosa i defectes del camp visual.	
Inhibidors de la fosfodiesterasa Sildenafil Tadalafil	Alteració de la percepció del color, corioretinopatia, glaucoma i neuropatia òptica.	Cal consultar l'oftalmòleg en cas de símptomes.
Tamoxifèn	Retinopatia, edema macular i canvis pigmentaris de la retina.	Cal una avaluació oftalmològica basal i periòdica en pacients d'alt risc.
Tetraciclines	Pèrdua de visió per hipertensió intracranial.	Cal derivació urgent a l'oftalmòleg en cas de símptomes.
Topiramata	Glaucoma d'angle tancat, defectes del camp visual, crisis oculogires, uveïtis.	Es recomana consultar l'oftalmòleg.
Retinoides Isotretinoïna	Sequedat ocular, opacitats corneals, queratitis.	Els símptomes milloren en suspendre el tractament. Es recomana visitar l'oftalmòleg en cas de símptomes.
Vigabatrina	Defectes del camp visual.	Cal una avaluació del camp visual abans d'iniciar el tractament i després de forma periòdica.

* Altres fàrmacs, com antipsicòtics, finasterida, inhibidors dels antagonistes del receptor de l'angiotensina II (ARA II), benzodiazepines, donepezil, duloxetina, s'han relacionat amb la síndrome de l'iris flàccid intraoperatori.

ser unilateral o bilateral i els símptomes solen aparèixer 6-8 setmanes després d'iniciar tractament amb un bifosfonat oral.

L'**amiodarona** i la **hidroxicloroquina**⁵ es poden dipositar sobre la capa epitelial basal de la còrnia i causar la formació de microdipòsits corneals, anomenada "queratopatia de vòrtex".⁶ Tot i que sol ser asimptomàtica i no requereix suspendre el tractament, en alguns casos avançats pot afectar la visió.

Les **fenotiazines** poden causar canvis de l'epiteli corneal i, tot i que rarament, desenvolupar edema corneal, que pot ser permanent si no se suspèn el medicament.⁷

El tractament amb **corticoides** a llarg termini pot augmentar la pressió intraocular en interferir en el flux de sortida de la malla trabecular i és un factor de risc de glaucoma.⁸

Altres fàrmacs implicats en l'aparició de glaucoma són els **agonistes dels receptors adrenèrgics alfa-1** (fenilefrina i efedrina), **agonistes dels receptors adrenèrgics beta-2** (salbutamol), fàrmacs **colinèrgics** (pilocarpina), **sulfonamides** (topiramata⁹ i acetazolamida, per efusió coroidal), i fàrmacs **serotoninèrgics** (antidepressius, com venlafaxina i escitalopram, triptans i aripirazole).^{10,11}

Els **inhibidors de les cinases BRAF** (dabrafenib, encorafenib, vemurafenib) poden causar inflamació ocular, sobretot uveïtis. Cal una vigilància oftalmològica durant el tractament, a fi de detectar signes i símptomes oculars (canvis en la visió, fotofòbia, dolor ocular).

Els **retinoides**, com la isotretinoïna, s'han associat a sequedat ocular, opacitats corneals, disminució de la visió nocturna i queratitis, símptomes que solen millorar en suspendre el tractament.

■ Cataracta i afectació de l'iris

Diversos fàrmacs poden afectar el cristal·lí i desenvolupar cataracta. Els **corticoides** poden accelerar la progressió d'una cataracta, clàssicament de tipus subcapsular posterior i d'aparició més ràpida que l'associada a l'edat. El tractament a llarg termini amb al·lopurinol o amb colquicina també s'ha relacionat amb la formació de cataracta.¹²

L'ús dels **blocadors dels receptors adrenèrgics alfa-1**, sobretot la tamsulosina, s'ha associat a la síndrome de l'iris flàccid intraoperatori (IFIS).¹³ És una complicació de la cirurgia de cataractes, que es caracteritza per una manca de midriasi preoperatoria i/o disminució pupil·lar progressiva que dificulta el procediment quirúrgic i provoca una flacciditat de l'iris que facilita l'herniació a través de les incisions. S'ha atribuït al bloqueig dels receptors adrenèrgics alfa-1 al múscul dilatador de l'iris. El risc d'IFIS amb altres blocadors dels receptors adrenèrgics alfa, com l'alfuzosina, doxazosina, silodosina i terazosina, és menor que amb tamsulosina. També s'han descrit casos d'IFIS associats a altres fàrmacs, com **antipsicòtics** (risperidona, paliperidona, aripiprazole, quetiapina, clorpromazina, zuclopentixol), **finasterida**, **inhibidors del receptor de l'angiotensina II**, **benzodiazepines**, **donepezil** i **antidepressius** (duloxetina).^{14,15}

■ Retinopatia i edema macular

La **cloroquina** i la **hidroxicloroquina** poden causar una retinopatia, el risc de la qual augmenta amb la dosi i la durada del tractament.¹⁶ L'afectació renal o hepàtica i l'ús concomitant amb tamoxifèn en són factors de risc addicionals. La toxicitat ocular pot donar lloc a disminució de l'agudesia visual, escotomes paracentrals i maculopatia parafoveal. La pèrdua visual pot ser irreversible. Cal una vigilància oftalmològica periòdica durant el tractament i, en cas d'aparició d'algun signe de retinopatia, s'ha de suspendre el tractament.

El **tamoxifèn** pot causar retinopatia amb una disminució de l'agudesia visual i de la visió del color, i signes de dipòsits cristal·lins intraretinals, edema macular i canvis epitelials del pigment de la retina. Aquests efectes adversos habitualment es produeixen amb dosis altes de tamoxifèn.¹⁷

La **digoxina** pot causar símptomes oculars, com visió groguenca, escotoma centellejant i visió borrosa, els quals habitualment reverteixen quan se suspèn la digoxina. Aquests canvis s'han atribuït a una toxicitat directa sobre els fotoreceptors.^{18,19}

El **fungolimod**, indicat per al tractament de l'esclerosi múltiple, pot produir edema macular per afectació de l'endoteli vascular de la retina i causar visió borrosa, distorsió i alteració de la visió lectora.²⁰ S'ha descrit en un 0,5% dels pacients tractats, habitualment durant els primers 4 mesos després d'iniciar el tractament. Es recomana una avaluació oftalmològica a l'inici del tractament i 3-4 mesos després d'haver-lo iniciat. En

cas d'alteracions visuals mentre es rep el fungolimod, cal avaluar el fons d'ull. Els pacients amb antecedents d'uveïtis i els pacients amb diabetis *mellitus* tenen més risc d'edema macular. Es recomana interrompre el tractament si un pacient presenta un edema macular. Cal valorar en cada pacient la relació benefici-risc de reiniciar-lo després de la resolució de l'edema.

Les **glitazones** s'han associat a retenció de líquid i poden empitjorar un edema macular diabètic, sobretot en pacients amb una retinopatia diabètica prèvia.²¹

Els **inhibidors de les cinases** s'han associat a trastorns visuals, com defectes del camp visual i oclusió de les venes retinals. En pacients tractats amb **inhibidors de MEK** (*mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase*), com binimetinib, cobimetinib, selumetinib –no comercialitzats– i trametinib, s'han descrit alteracions visuals.²² Una de les més rellevants és la retinopatia, que acostuma a ser lleu i autolimitada.²³ L'edat, el filtrat glomerular i l'antecedent de malaltia ocular –sobretot inflamatòria– s'associen a més risc.²⁴

El **crizotinib**, un inhibidor selectiu del receptor tirosina-cinasa ALK, també pot produir trastorns de la visió amb freqüència, en forma de diplopia, fotofòbia, fòtòpsia, visió borrosa i defectes del camp visual amb pèrdua de visió.²²

La **vigabatrina** s'ha associat a constricció del camp visual. Els pacients poden no notar cap pèrdua de camp visual fins que no es vegi afectat el camp central. Els defectes del camp visual no reverteixen amb la retirada del fàrmac i poden empitjorar si se'n fa un ús continuat. Es recomana una avaluació del camp visual abans d'iniciar el tractament, i després, de manera periòdica.³

■ Neuropatia òptica

La neuropatia òptica es pot manifestar com a defectes del camp visual, discromatòpsia, disminució de l'agudesia visual central (sovint bilateral) i edema del nervi òptic. L'**amiodarona** pot causar neuropatia òptica, tot i que es manifesta molt rarament. Les **tetraciclines** s'han associat a hipertensió intracranial que, en alguns casos, poden donar lloc a una pèrdua de visió. L'**etambutol** també s'ha relacionat amb casos de neuropatia òptica, sobretot amb dosis altes i ús prolongat. El **linezolid** pot causar neuropatia òptica. Els **inhibidors de la fosfodiesterasa** emprats per a la disfunció erèctil, com el sildenafil, poden causar efectes adversos oculars, com visió borrosa transitòria i alteració de la percepció del color –en inhibir la funció fotoreceptora–, corioretinopatia serosa central, glaucoma i neuropatia òptica isquèmica.²⁵

■ Conclusió

Diversos fàrmacs d'administració oral poden causar efectes adversos oculars, per afectació d'alguna part de l'ull. En cas de símptomes oculars de causa inexplicable, cal considerar el possible paper dels fàrmacs.

Quan se sospita que un fàrmac afecta la visió del pacient, es recomana consultar un oftalmòleg. El cribratge abans d'iniciar el tractament, la vigilància de la toxicitat ocular, la reducció de les dosis, o la suspensió del fàrmac i la consideració d'una alternativa, són intervencions que cal considerar. Alguns efectes adversos, com la pressió intraocular elevada, poden requerir tractament farmacològic o amb làser després de la retirada del fàrmac implicat. La cataracta pot requerir intervenció quirúrgica. No obstant això, altres efectes, com l'atròfia macular, poden causar pèrdua visual irreversible i cal un diagnòstic precoç per detectar danys en una etapa inicial. Una bona comunicació amb l'oftalmòleg és essencial i permet millorar l'atenció al pacient.

És important tenir present la potencial toxicitat ocular dels medicaments. La **notificació** d'efectes adversos oculars permet identificar nous riscos i conèixer millor el perfil de toxicitat dels fàrmacs.

Referències bibliogràfiques

1. Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications: recognition and management. *Drugs*. 2007;67:75-93.
2. Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. *Drug Saf*. 2008;31:127-41.
3. Ahmad R, Mehta H. The ocular adverse effects of oral drugs. *Aust Prescr*. 2021;44:129-136. Disponible a: <<https://www.nps.org.au/assets/AP/pdf/p129-Ahmad-Mehta-v2.pdf>>
4. Samalia P, Sims J, Niederer R. Response To: "Bisphosphonates Related Ocular Side Effects: A Case Series and Review of Literature". *Ocul Immunol Inflamm*. 2021 Jul 6:1.
5. Savage DE, Plotnik R, Wozniak RAF. Short-term, high-dose hydroxychloroquine corneal toxicity. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;18:100713.
6. Alshetri M, Joury A. Ocular Adverse Effects of Amiodarone: A Systematic Review of Case Reports. *Optom Vis Sci*. 2020;97:536-42.
7. Richa S, Yazbek JC. Ocular adverse effects of common psychotropic agents: a review. *CNS Drugs*. 2010;24:501-26.
8. Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in Adults-Screening, Diagnosis, and Management: A Review. *JAMA*. 2021;325:164-74.
9. Miopia i glaucoma per topiramat. *Butlletí Farmacovigilància de Catalunya* 2004; 2: 6-6. Disponible a: <https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2432/BFV_2004_02_02_ca.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
10. Yang MC, Lin KY. Drug-induced Acute Angle-closure Glaucoma: A Review. *J Curr Glaucoma Pract*. 2019;13:104-109.
11. Jain NS, Ruan CW, Dhanji SR, Symes RJ. Psychotropic Drug-Induced Glaucoma: A Practical Guide to Diagnosis and Management. *CNS Drugs*. 2021;35(3):283-89.
12. Luo C, Chen X, Jin H, Yao K. The association between gout and cataract risk: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(6):e0180188.
13. Tobaigy M, Aalam W, Banji D, Al Haleem ENA. Intraoperative Floppy Iris Syndrome Induced by Tamsulosin: The Risk and Preventive Strategies. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2021;28(1):51-56.
14. Kumar A, Raj A. Intraoperative floppy iris syndrome: an updated review of literature. *Int Ophthalmol*. 2021;41(10):3539-46.
15. Yang X, Liu Z, Fan Z, Grzybowski A, Wang N. A narrative review of intraoperative floppy iris syndrome: an update 2020. *Ann Transl Med*. 2020;8(22):1546.
16. Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy: Recommendations on Monitoring. 2020. Disponible a: <<https://www.rcophth.ac.uk/2020/12/hydroxychloroquine-and-chloroquine-retinopathy-recommendations-on-monitoring/>>
17. Khan MJ, Papakostas T, Kovacs K, Gupta MP. Drug-induced maculopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020;31:563-71.
18. Renard D, Rubli E, Voide N, Borrut FX, Rothuizen LE. Spectrum of digoxin-induced ocular toxicity: a case report and literature review. *BMC Res Notes*. 2015;8:368.
19. Haruna Y, Kawasaki T, Kikkawa Y, Mizuno R, Matoba S. Xanthopsia Due to Digoxin Toxicity as a Cause of Traffic Accidents: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2020;21:e924025.
20. Gillam M, Richardson T. Bilateral fingolimod-associated macular oedema development after cataract surgery. *BMJ Case Rep*. 2021;14(6):e240562.
21. Idris I, Warren G, Donnelly R. Association between thiazolidinedione treatment and risk of macular edema among patients with type 2 diabetes. *Arch Intern Med*. 2012;172:1005-11.
22. Méndez-Martínez S, Calvo P, Ruiz-Moreno O, Pardiñas Barón N, Leciñena Bueno J, Gil Ruiz MDR, et al. Ocular adverse events associated with MEK inhibitors. *Retina*. 2019;39:1435-50.
23. Mettler C, Monnet D, Kramkimel N, Tréluyer JM, Mouthon L, Brézin A, Dupin et al. Ocular Safety Profile of BRAF and MEK Inhibitors: Data from the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Ophthalmology*. 2021;S0161-6420(21):00366-3.
24. Booth AEC, Hopkins AM, Rowland A, Kichenadasse G, Smith JR, Sorich MJ. Risk factors for MEK-associated retinopathy in patients with advanced melanoma treated with combination BRAF and MEK inhibitor therapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920944359.
25. Barroso F, Ribeiro JC, Miranda EP. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors and Visual Side Effects: A Narrative Review. *J Ophthalmic Vis Res*. 2021;16:248-59.

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Directora Azucena Carranzo

Comitè editorial Mercè Armelles, Montserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Laura Diego, Núria Garcia, Anna Jambrina, Maria Perelló, Manel Rabanal, Laia Robert

Conflicte d'interès. Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

Subscripcions i baixes: a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 2462-5442 - Dipòsit Legal B-6420-2003

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la Secretaria Tècnica, Servei de Planificació Farmacèutica, Travessera de les Corts, 131-159, 08028 Barcelona o bé a l'adreça de correu electrònic farmacovigilancia@gencat.cat